

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE  
Bureau international



AP

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>A61K 9/00, 9/20, 31/485, 31/505, 31/55</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/38649</b> (43) Date de publication internationale: <b>6 juillet 2000 (06.07.00)</b>
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR99/03120</b> (22) Date de dépôt international: <b>14 décembre 1999 (14.12.99)</b>		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Données relatives à la priorité: <b>98/16309 23 décembre 1998 (23.12.98) FR</b>		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>	
(71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): <b>SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</b>			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): <b>DUFOUR, Alain [FR/FR]; 4, rue Mollien, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). AHOND, Christian [FR/FR]; 52, avenue Foch, F-41000 Blois (FR).</b>			
(74) Mandataire: <b>THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</b>			
(54) Title: <b>PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION DESIGNED TO PREVENT MISUSE AT THE EXPENSE OF A THIRD PARTY</b>			
(54) Titre: <b>COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE DESTINÉE À ÉVITER LE DETOURNEMENT D'USAGE AU DÉPENS D'UN TIERS</b>			
(57) Abstract <p>The invention concerns a pharmaceutical composition for oral administration to prevent misuse at the expense of a third party.</p>			
(57) Abrégé <p>La présente invention est relative à une composition pharmaceutique pour l'administration par voie orale destinée à éviter le détournement d'usage aux dépens d'un tiers.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KR	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Liberia	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE DESTINEE A EVITER LE DETOURNEMENT D'USAGE AU DEPENS D'UN TIERS

5 La présente invention est relative à une composition pharmaceutique pour l'administration par voie orale, destinée à éviter le détournement d'usage aux dépens d'un tiers.

10 Les principes actifs qui peuvent être compris dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention appartiennent aux classes thérapeutiques exposées au risque du détournement d'usage. On peut citer à ce titre les classes de principes actifs suivantes : les analgésiques,

15 anxiolytiques ou hypnotiques.

Ainsi on peut citer parmi les analgésiques la méthadone, parmi les antalgiques opiacés faibles la codéine et ses dérivés, le dextropropoxyphène, le tramadol, parmi les 20 antalgiques opioides mixtes les agonistes/antagonistes morphiniques tels que la buprénorphine ou la pentazocine, la morphine et les morphinomimétiques tels que la phéthidine, la dextromoramide, l'oxycodone, le fentanyl et le tamgésic.

25 Parmi les composés anxiolytiques on peut citer le diazepam, medazepam, oxazepam, le lorazepam, les benzodiazépines, le meprobamate, l'hydroxyzine, la buspirone.

30 On peut également citer l'antihistaminique phénérgan, les digitaliques tels que la digoxine et la digitaline et l'anti-vitamine K coumarine.

Les composés hypnotiques peuvent appartenir à toutes les 35 classes thérapeutiques, qu'ils soient de courte ou de longue durée d'action, à titre d'exemple :

- les composés de la classe des benzodiazépines reconnus pour leur activité hypnotique tels que le triazolam, le loprazolam, le nitrazepam, le lormetazepam, le temazepam,

l'estazolam, le flunitrazepam, le brotizolam, le cinolazepam, l'haloxazolam, le doxefazepam ainsi que leurs sels pharmacologiquement acceptables, par exemple le mésilate de loprazolam,

5 - la zopiclone et particulièrement la (R)-zopiclone de la classe thérapeutique cyclopyrrolones,

- le zaleplon de la classe thérapeutique pyrazolopyrimidines,

- le zolpidem ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, de la classe thérapeutique imidazopyridines.

10 L'un des sels de zolpidem particulièrement préféré est l'hémitartrate de zolpidem.

L'objet de la présente invention est de fournir une composition pharmaceutique destinée à l'administration par voie orale, comprenant un principe actif exposé au risque du détournement d'usage ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, capable à la fois :

- de produire une libération du principe actif après administration orale régulière,

- et, si elle est introduite dans une boisson éventuellement alcoolisée, de générer des moyens visuels au contact de cette dernière. Ces moyens visuels permettent alors d'éviter que ladite boisson soit administrée à une personne, à son insu.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont de taille acceptable pour l'administration orale classique. Ainsi on préférera les compositions d'un poids inférieur à 800 mg.

On préfère dans le cadre de la présente invention les compositions pharmaceutiques à libération immédiate. Ces compositions selon la présente invention peuvent se présenter sous forme d'un comprimé classique (monocouche),  
35 d'un comprimé multicouche, notamment de 2 ou 3 couches ou encore sous forme de gélules classiques (contenant de la poudre) ou comprenant des microgranules ou de sachets comprenant de la poudre ou des granulés.

Dans le cas d'un comprimé tricouche, deux des couches

peuvent contenir indépendamment l'une de l'autre deux principes actifs différents.

On entend, dans le cadre de la présente invention, par 5 moyen visuel, tout élément signalant la présence de la composition selon l'invention dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée et pouvant prendre les formes par exemple, d'un colorant, d'une flottaison de la composition à la surface de la boisson, d'une formation de particules 10 insolubles à la surface de la boisson, sur les bords du récipient, dans la boisson et sur le fond du récipient. La boisson aqueuse éventuellement alcoolisée peut notamment consister en du café, du thé, du vin, des spiritueux, des boissons chocolatées chaudes ou froides, du lait chaud ou 15 froid, tout soda comme le Coca Cola ®, toute boisson gazeuse alcoolisée ou non, tout cocktail ou mélange liquide à base de jus de fruit, de lait ou crème, d'alcools...

Plus particulièrement, la présente invention est une 20 composition pharmaceutique comprenant un principe actif exposé au risque du détournement d'usage ou un de ses sels, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé destiné à l'administration par voie orale et doté de moyens visuels qui se mettent en place après 25 introduction dans une boisson éventuellement alcoolisée, consistant soit en la flottaison du comprimé, soit en la formation de particules insolubles soit en une combinaison de ces deux moyens visuels.

30 La flottaison du comprimé peut être assurée par une effervescence qui peut être obtenue au moyen d'un générateur d'effervescence, tel que décrit plus loin. En plus de cette effervescence, le comprimé peut présenter des propriétés de viscosité apparaissant au contact de 35 toute boisson. Cette dernière caractéristique permet un piégeage du gaz produit par l'effervescence qui se traduit également par un gonflement du comprimé. La baisse de densité engendrée permet alors d'assurer le maintien du comprimé à la surface de la boisson. Une telle viscosité

peut être obtenue grâce à un ou plusieurs composés gélifiables. Typiquement, dans le cadre de la présente invention, la viscosité, mesurée selon la méthode décrite au point 3.3 de l'exemple 3 peut varier de 1500 à 5 6000 mPa.s.

Une liste est dressée plus bas d'excipients hydrophiles qui conviennent à titre de composé gélifiable.

- 10 Les particules peuvent être obtenues par l'association d'un excipient lipophile à un excipient hydrophile utile pour la flottaison, telle que décrite ci-dessus. Une liste d'excipients lipophiles adéquats est dressée plus bas.
- 15 Le comprimé peut libérer des particules insolubles visibles même si le comprimé ne flotte pas ou pas immédiatement.

Un mode préféré de réalisation de l'invention est donc une composition pharmaceutique comprenant un principe actif exposé au détournement d'usage ou un de ses sels, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé destiné à l'administration par voie orale, capable de flotter et de former des particules insolubles dans tout liquide dans lequel il est introduit et contenant un ou 25 plusieurs générateurs d'effervescence et un ou plusieurs composés gélifiables.

Le générateur d'effervescence peut se présenter sous la forme d'un couple effervescent, constitué par un agent 30 générateur de dioxyde de carbone et un composé acide pharmaceutiquement acceptable. L'agent générateur de dioxyde de carbone est habituellement un carbonate ou un bicarbonate d'un métal alcalin, d'un alcalino-terreux ou d'un acide aminé. On peut citer, par 35 exemple, à titre d'agent générateur de dioxyde de carbone le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carbonate de potassium, le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine ou le sesquicarbonate de sodium.

Le composé acide pharmaceutiquement acceptable est un anhydride d'acide, un acide monocarboxylique, un acide polycarboxylique ou un sel partiel d'acide polycarboxylique. On peut choisir plus particulièrement le 5 composé acide pharmaceutiquement acceptable parmi l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide ascorbique, l'acide fumarique; l'acide nicotinique, l'acide acétylsalicylique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'anhydride glutarique, l'anhydride citrique, l'acide 10 maleique, l'acide malonique, le citrate monosodique et l'anhydride succinique.

L'agent générateur de dioxyde de carbone peut être constitué par un mélange de plusieurs agents générateurs de 15 dioxyde de carbone précédemment cités.

Dans le générateur d'effervescence, la teneur en composé acide est généralement choisie de sorte que le rapport entre le nombre de moles en composé acide et le nombre de 20 moles en générateur de dioxyde de carbone soit compris entre 1 et 2.

Le composé gélifiable peut être constitué par un ou plusieurs excipients hydrophiles provoquant le gonflement 25 du comprimé et le piégeage du gaz formé par le générateur d'effervescence.

Afin d'assurer la formation de particules insolubles et visibles à la surface de la boisson et sur les parois du récipient, on associe à l'excipient hydrophile un ou 30 plusieurs excipients lipophiles.

Le comprimé, dans le liquide ou à sa surface, se désagrège sous l'action de l'effervescence. Au cours de cette désagrégation on observe la formation d'agglomérats visqueux qui flottent et se collent aux parois du récipient 35 et se mettent en suspension dans le liquide. Ce processus s'achève avec la fin de l'effervescence et peut par exemple durer de 0,5 à 25 minutes selon le type de liquide ou boisson.

Lorsque qu'une composition pharmaceutique pour l'administration orale, à libération immédiate, selon la présente invention contient à la fois un générateur d'effervescence et un composé gélifiable, un autre avantage 5 subséquent de cette composition réside dans l'amélioration des caractéristiques d'absorption de cette dernière. En particulier, on peut observer une diminution de la variabilité interindividuelle de l'absorption par rapport à une formulation à libération immédiate classique. On peut 10 ainsi obtenir une régularisation de la latence d'apparition des concentrations plasmatiques, ainsi qu'une diminution de la variation des concentrations plasmatiques pendant la phase d'absorption.

15 Parmi les excipients lipophiles on peut citer les stéarates, palmitostéarates et bénates de glycérol ; les huiles végétales hydrogénées et leurs dérivés ; les cires végétales et animales et leurs dérivés ; les huiles de ricin hydrogénées et leurs dérivés et les esters et alcools 20 cétyliques.

Parmi les excipients hydrophiles on peut citer les dérivés de cellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose (masse moléculaire de 50 à 1 250 kDa) hydroxypropylméthylcellulose (masse moléculaire de 10 à 25 1500 kDa), carboxyméthylcellulose et carboxyméthycellulose sodique ; les gommes végétales et leurs dérivés ; les dérivés de l'acide alginique ; les polyéthylèneglycols et leurs dérivés ; les amidons et leurs dérivés ; les silices et leurs dérivés ; les polyméthacrylates et les copolymères 30 des acides acrylique et méthacrylique.

Un des constituants au moins du composé gélifiable, soit l'excipient hydrophile et/ou l'excipient lipophile, peut être choisi de façon à être peu soluble dans l'alcool. Ainsi le comprimé, peu soluble dans un liquide ou une 35 boisson alcoolisée de degré supérieur à 45, freine voire empêche la dissolution du principe actif et donne au liquide ou à la boisson l'aspect d'une suspension de particules insolubles visqueuses.

Enfin, on peut avantageusement ajouter un colorant comme moyen visuel supplémentaire prévenant le détournement d'usage aux dépens d'un tiers.

Ce colorant peut colorer le liquide ou les particules ou 5 les deux simultanément.

La coloration des particules est particulièrement avantageuse dans le cas où la boisson dans laquelle le comprimé est introduit est foncée (comme le café, le Coca Cola ® ou les cocktails).

10

Parmi les colorants utilisables dans le comprimé selon l'invention, on peut citer l'indigotine, le rouge cochenille, le jaune orange S, l'allura red AC, les oxydes de fer, Cucurmine, Riboflavine, Tartrazine,

15

Jaune de quinoléine, Azorubine, Amarante, Carmine, Erythrosine, Rouge 2G, Bleu patenté V, Bleu brillant FCF, Chlorophylles, Complexes cuivrés de chlorophylles, Vert S, Caramels, Noir brillant BN, Charbon végétal, Brun FK et HT, Carotènes, Extraits d'Annatto, Extraits de 20 Paprika, Lycopène, Lutéine, Canthaxanthine, Rouge de betterave, Anthocyanes, Carbonate de calcium, Dioxyde de titane, Aluminium, Argent, Or et Litholrubine BK ou tout autre colorant adéquat à la consommation.

25 D'autres additifs peuvent avantageusement compléter la composition du comprimé.

Ainsi, on peut ajouter un agent délitant tel que le carboxyméthylamidon sodique (masse moléculaire de 500 à 1000 kDa), comme le produit commercialisé par Avebe sous la 30 marque Primojel® ou la polyvinylpyrrolidone réticulée ou crospovidone, comme le produit commercialisé par BASF sous la marque Kolidon®CL.

Enfin, la réalisation technique des comprimés peut 35 également amener à introduire des agents de compression : - agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les polyoxyéthyléneglycols ayant un poids moléculaire de 400 à 7 000 000, l'huile de ricin hydrogénée, le bénenate de

glycérol, les glycérides mono-, bi- ou trisubstitués,  
- agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice, par exemple le produit commercialisé par Degussa sous la marque Aerosil<sup>®</sup>,  
5 - liants tels que l'amidon, tampons, absorbants, diluants tel que lactose ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.

Un comprimé selon la présente invention peut être obtenu  
10 par toute technologie classique de compression connue par l'homme du métier par mélange de poudres et/ou granulation à l'aide par exemple de presses rotatives.

La granulation peut s'effectuer par exemple, selon une  
15 technique classique, par mélange des différents composés pour obtenir une poudre homogène, mouillage avec une solution alcoolique, aqueuse ou hydroalcoolique puis séchage jusqu'à l'obtention d'un pourcentage d'humidité résiduelle préterminé, dans un lit d'air fluidisé, à des  
20 températures comprises entre 25 et 80°C.

La solution alcoolique peut être à base de polyvinylpyrrolidone (masse moléculaire de 28 à 1500 kDa) mais encore d'hydropropylméthylcellulose ou de tout autre liant pharmaceutiquement acceptable.

25 Un comprimé peut prendre une forme cylindrique, lenticulaire, sphéroïdale, ovoïdale ou autre, qui permet une administration et une déglutition faciles.

30 Le mélange nécessaire à la compression peut également être obtenu par granulation sèche ou mélange direct des constituants.

Au comprimé selon l'invention on peut en outre appliquer un  
35 pelliculage destiné à la protection du principe actif, notamment vis-à-vis de la lumière.

Cette pellicule peut avoir une base constituée d'un matériau polymérique comme l'éthylcellulose,

l'hydroxypropylcellulose ou l'hydroxypropylméthylcellulose et d'un agent opacifiant tel que le dioxyde de titane. Cette pellicule peut en outre être complétée par tout plastifiant et/ou lubrifiant tel que le polyoxyéthylène 5 glycol 400 et colorée par un colorant et/ou sous forme de laque tel que la laque d'indigotine.

Les quantités de principe actif nécessaires sont les mêmes que celles qui sont administrées habituellement.

10

A titre d'exemple, la quantité d'hémitartrate de zolpidem va de 3 à 10 mg.

15 Un mode particulier de réalisation de ce comprimé est par exemple un comprimé bicouche doté des moyens visuels combinés constitués par la flottaison et la formation de particules insolubles :  
16 (1) la première couche, nommée, dans le cadre de la  
20 présente invention "couche active", comprenant un principe actif exposé au risque du détournement d'usage ou un de ses sels, associé à au moins un excipient hydrophile ainsi qu'à un générateur d'effervescence,  
25 (2) la deuxième couche, nommée, dans le cadre de la présente invention "couche traçante", comprenant un générateur d'effervescence et au moins un composé gélifiable.

Ce mode particulier de réalisation est également avantageux  
30 pour les raisons décrites plus haut, à savoir l'amélioration des caractéristiques d'absorption et notamment la diminution de la variabilité interindividuelle de l'absorption par rapport à une formulation à libération immédiate classique. On peut ainsi obtenir une  
35 régularisation de la latence d'apparition des concentrations plasmatiques, ainsi qu'une diminution de la variation des concentrations plasmatiques pendant la phase d'absorption.

L'excipient hydrophile de la couche active peut être choisi parmi les agents épaississants et/ou gélifiants et/ou liants tels que décrits plus haut. Parmi les excipients hydrophiles adaptés, on peut citer les dérivés

5 cellulosiques et notamment la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique,  
l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et la méthylcellulose.

On préfère, à titre d'excipient hydrophile de la couche  
10 active la carboxyméthylcellulose sodique.

On préfère, à titre de générateur d'effervescence pour la couche active, le couple effervescent composé du carbonate de calcium et de l'acide citrique anhydre.

15 La fonction de la couche traçante est d'assurer la flottaison et la formation de particules insolubles permettant d'éviter tout détournement d'usage aux dépens d'un tiers. Ainsi, le comprimé selon la présente invention, ne peut être dissous dans un verre d'une boisson alcoolisée ou non, sans que la personne à qui le verre est destiné 20 s'aperçoive que la boisson contient un corps étranger.

Le comprimé bicouche, du fait de la présence dans la couche  
25 traçante d'un générateur d'effervescence et d'un composé gélifiable, flotte à la surface de la boisson dans laquelle il est introduit.

Le délai de flottaison dépend du degré alcoolique de la boisson et de sa température. Il varie de 30 secondes à 15  
30 minutes. Dans le cas de boissons fortement alcoolisées (40 à 45%), le délai peut atteindre plusieurs minutes (5 à 25 minutes).

On peut utiliser, à titre de générateurs d'effervescence  
35 pour la couche traçante les mêmes que ceux utilisés pour la couche active. Dans un même comprimé, le générateur d'effervescence de la couche traçante peut être identique à ou différent de celui de la couche active.

On préfère l'association acide citrique anhydre et

bicarbonate de sodium, dont l'effervescence est rapide et fortement visible.

Le comprimé bicouche peut aussi avantageusement contenir un  
5 colorant, dont des exemples ont été précédemment donnés.  
On peut placer ce colorant dans la couche active ou dans la  
couche traçante ou dans les deux couches à la fois. On  
préfère les comprimés bicouches contenant du colorant dans  
les deux couches afin d'obtenir à la fois une coloration de  
10 la boisson elle-même, mais aussi une coloration des  
particules insolubles. Ainsi, la coloration est visible en  
surface de la boisson lors de la désagrégation et après  
celle-ci.

15 La couche active peut avoir une épaisseur qui varie de 1 à  
4 mm, et de préférence de 1,5 à 2,5 mm.  
La couche traçante peut avoir une épaisseur qui varie de 1  
à 4 mm, et de préférence de 1,5 à 2,5 mm.

20 Le comprimé bicouche selon l'invention comprend de 0,1 à  
40% en poids, de préférence de 1 à 5 % de principe actif  
lorsqu'il s'agit du zolpidem, de 0,5 à 50 % en poids, de  
préférence de 2 à 10 % d'excipient hydrophile à titre de  
composé gélifiable dans la couche active, de 5 à 70 % en  
25 poids, de préférence de 25 à 50 % de générateur  
d'effervescence dans la couche active et de 5 à 70 % en  
poids, de préférence de 15 à 35 % de générateur  
d'effervescence dans la couche traçante et, à titre de  
composé gélifiable, de 2 à 20 % en poids, de préférence de  
30 4 à 10 % d'excipient hydrophile dans la couche traçante et  
de 1 à 20% en poids, de préférence de 1 à 5% d'excipient  
lipophile dans la couche traçante, les pourcentages étant  
exprimés par rapport au poids total de la composition.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1 Comprimés bicouches constitués par une couche traçante et une couche active, éventuellement pelliculé

La couche traçante est obtenue par mélange direct avant  
5 compression, la couche active est obtenue par granulation  
alcoolique.

Couche traçante

		mg par comprimé	% masse couche	% masse total
10	Hydroxypropylméthylcellulose <sup>1</sup>	22,22	22,22	8,55
	Béhenate de glycérol <sup>2</sup>	5,60	5,60	2,15
	Bicarbonate de sodium	22,22	22,22	8,55
	Carbonate de calcium	5,00	5,00	1,92
15	Acide citrique anhydre	33,26	33,26	12,79
	Indigotine ou jaune orangé S	0,50	0,50	0,19
	Polyvinylpyrrolidone <sup>3</sup>	4,50	4,50	1,73
	Carboxyméthylamidon sodique <sup>4</sup>	4,50	4,50	1,73
	Silice colloïdale anhydre <sup>5</sup>	1,00	1,00	0,38
20	Stéarate de magnésium	1,20	1,20	0,46
		100,00	100,00	38,46

<sup>1</sup> Méthocel® K100 M Premium commercialisé par Colorcon

<sup>2</sup> Compritol® 888 ATO commercialisé par Gattefossé

25 <sup>3</sup> Kolidon® CL commercialisé par BASF

<sup>4</sup> Primojel® commercialisé par Avebe

<sup>5</sup> Aérosil® 200 commercialisée par Degussa

couche active 1 (10 mg d'hémitartrate de zolpidem)

		mg par comprimé	% masse couche	% masse total
30	Hémitartrate de zolpidem (zolpidem base)	10,00 8,04	6,67 5,36	3,85 3,09
	Carboxyméthylcellulose sodique <sup>1</sup>	22,50	15,00	8,65
	Carbonate de calcium	51,00	34,00	19,62

	Acide citrique anhydre	51,00	34,00	19,62
	Lactose anhydre	9,00	6,00	3,46
	Carboxyméthylamidon sodique <sup>2</sup>	4,00	2,67	1,54
	Indigotine	1,00	0,67	0,38
5	Stéarate de magnésium	<u>1,50</u>	<u>1,00</u>	<u>0,58</u>
		150,00	100,00	57,69

<sup>1</sup> Blanose® 9M31F commercialisé par Aqualon

<sup>2</sup> Primojel®

10

couche active 2 (5 mg d'hémitartrate de zolpidem)

		unitaire	%	%
		mg par	masse	masse
		comprimé	couche	total
	Hémitartrate de zolpidem	5,00	3,33	1,92
15	(zolpidem base	4,02	2,68	1,55)
	Carboxyméthylcellulose			
	sodique	11,25	7,50	4,33
	Carbonate de calcium	51,00	34,00	19,62
	Acide citrique anhydre	51,00	34,00	19,62
20	Lactose anhydre	25,25	16,83	9,71
	Carboxyméthylamidon sodique	4,00	2,67	1,54
	Indigotine	1,00	0,67	0,38
	Stéarate de magnésium	<u>1,50</u>	<u>1,00</u>	<u>0,58</u>
		150,00	100,00	57,69

25

pelliculage (optionnel)

		mg par	% masse	% masse
		comprimé	couche	total
	Hydroxypropylméthylcelulose	7,20	72,00	2,77
	Dioxyde de titane	2,10	21,00	0,81
30	Polyoxyéthylène glycol 400	<u>0,70</u>	<u>7,00</u>	<u>0,27</u>
		10,00	100,00	3,85

35

<u>total comprimé pelliculé</u>	<u>260,00</u>
---------------------------------	---------------

Exemple 2 Comprimés bicouches constitués par une couche traçante et une couche active pelliculé

Couche traçante

		mg par comprimé	% masse couche	% masse total
5	Hydroxypropylméthylcellulose <sup>1</sup>	22,22	22,22	8,71
	Béhenate de glycérol <sup>2</sup>	5,60	5,60	2,20
	Bicarbonate de sodium	27,22	27,22	10,67
	Indigotine	0,50	0,50	0,20
10	Acide citrique anhydre	33,26	33,26	13,04
	Polyvinylpyrrolidone réticulée <sup>3</sup>	4,50	4,50	1,76
	Carboxyméthylamidon sodique <sup>4</sup>	4,50	4,50	1,76
	Silice colloïdale anhydre <sup>5</sup>	1,00	1,00	0,39
	Stéarate de magnésium	1,20	1,20	0,47
15		100,00	100,00	39,216

<sup>1</sup> Méthocel® K100 M Premium commercialisé par Colorcon

<sup>2</sup> Compritol® 888 ATO commercialisé par Gattefossé

<sup>3</sup> Crospovidone Kolidon® CL commercialisé par BASF

20 <sup>4</sup> Primojel® commercialisé par Avebe

<sup>5</sup> Aérosil® 200 commercialisée par Degussa

couche active 1 (10 mg d'hémitartrate de zolpidem)

		mg par comprimé	% masse couche	% masse total
25	Hémitartrate de zolpidem	10,00	6,67	3,92
	Carboxyméthylcellulose sodique <sup>1</sup>	11,25	7,50	4,41
	Carbonate de calcium	51,00	34,00	20,00
	Acide citrique anhydre	51,00	34,00	20,00
30	Lactose anhydre	20,45	13,63	8,02
	Carboxyméthylamidon sodique <sup>2</sup>	4,00	2,67	1,57
	Indigotine	0,80	0,53	0,31
	Stéarate de magnésium	1,50	1,00	0,59
35		150,00	100,00	58,824

<sup>1</sup> Blanose® 9M31F commercialisé par Aqualon

<sup>2</sup> Primojel®

couche active 2 (5 mg d'hémitartrate de zolpidem)

		unitaire	%	%
		mg par comprimé	masse couche	masse total
5	Hémitartrate de zolpidem	5,00	3,33	1,96
	Carboxyméthylcellulose sodique	11,25	7,50	4,41
10	Carbonate de calcium	51,00	34,00	20,00
	Acide citrique anhydre	51,00	34,00	20,00
	Lactose anhydre	25,45	16,97	9,98
	Carboxyméthylamidon sodique	4,00	2,67	1,57
	Indigotine	0,80	0,53	0,31
15	Stéarate de magnésium	1,50	1,00	0,59
		150,00	100,00	58,824

pelliculage

		mg par comprimé	% masse couche	% masse total
20	Ethylcellulose 22N <sup>1</sup>	1,22	24,40	0,48
	Hydroxypropylcellulose <sup>2</sup>	1,22	24,40	0,48
	Dioxyde de titane	2,44	48,80	0,96
25	Laque d'indigotine	0,12	2,40	0,05
		5,00	100,00	1,96

<sup>1</sup> commercialisé par Aqualon

<sup>2</sup> Klucel® EF commercialisé par Aqualon

total comprimé pelliculé	255,00
--------------------------	--------

Exemple 3 caractéristiques des comprimés de l'exemple 1 et  
2

3.1. dissolution *in vitro*

5 La libération de l'hémitartrate de zolpidem est immédiate dans un modèle de dissolution *in vitro*.  
— Ainsi, la dissolution de l'hémitartrate de zolpidem est supérieure ou égale à 80% en 15 minutes. On utilise l'appareil à palette tournante de la Pharmacopée européenne  
10 avec dans chaque bol 900 ml d'acide chlorhydrique 0,01 N dégazé à une température de 37°C plus ou moins 0,5°C (le comprimé étant lesté pour éviter sa flottaison).

3.2. flottaison après introduction dans un liquide

15 On introduit un des comprimés de l'exemple 1 dans 10 à 20 cl des différentes boissons suivantes : vin rouge, vin blanc, café chaud, jus d'orange et chocolat chaud, alcool fort.

On observe après 5 à 10 secondes dans les boissons à la  
20 température ambiante une flottaison, un dégagement gazeux (effervescence) et une libération de particules et d'un gel visqueux en surface et dans le liquide ainsi qu'une coloration en surface et dans le liquide.

On observe après 2 à 5 secondes dans le café ou le thé ou  
25 toute autre boisson chaude une flottaison, un dégagement gazeux rapide pouvant prendre l'aspect d'une mousse visqueuse et une libération de couleur, de particules en surface du liquide et d'un gel. 5 à 20 secondes suffisent pour donner une coloration différente de la coloration  
30 initiale à la boisson chaude.

Dans les boissons froides, le délai d'obtention de la flottaison et de l'apparition des particules est plus long, en raison d'un dégagement gazeux plus lent.

La flottaison est obtenue en 3 minutes maximum dans les  
35 boissons à température ambiante, non alcoolisées et les particules ainsi que le gel sont visibles en surface pendant et après la désagrégation.

Dans les boissons alcoolisées la flottaison est très retardée en raison du faible dégagement gazeux. Dans une

boisson fortement alcoolisée (40 à 45%), la flottaison n'apparaît qu'après 25 minutes. Pendant ce délai la désagrégation en particules se produit, les particules se déposent sur les parois du récipient, au fond de celui-ci 5 et se dispersent en suspension dans la boisson. La désagrégation n'est pas totale, même après agitation.

Dans tous les cas, si on agite la boisson, les particules et le gel formé se collent sur le récipient. Ils restent 10 visibles après la fin de l'effervescence et sont impossibles à éliminer.

Si le comprimé est écrasé puis introduit dans une boisson alcoolisée ou non, quelque soit sa température, il provoque 15 une suspension et flottaison instantanée des fragments. Il y a formation d'une mousse gélifiante autour des fragments et apparition immédiate et intense de la coloration des particules visqueuses qui adhèrent aux parois du récipient en cas d'agitation.

20

Les compositions de l'invention permettent donc par la flottaison et par le dégagement de particules dans les boissons d'éviter l'ingestion par une personne, à son insu.

25 3.3. mesure de la viscosité des agglomérats visqueux

Méthode :

On introduit 2 comprimés dans 20 ml d'eau. Après la fin de l'effervescence, on prélève la partie visqueuse à l'aide d'une spatule et d'une toile métallique (en évitant de 30 prendre de l'eau et des grains non solubilisés).

Avec environ 1 cm<sup>3</sup> d'agglomérats visqueux, on effectue une mesure sur un rhéomètre Rheostress RS 100 avec une géométrie de type cône plan C 60/2° à 20°C, sous un cisaillement de 10 s<sup>-1</sup> avec une durée de mesure de 300 s.

35 On obtient une viscosité comprise entre 1500 à 6000 mPa.s. Cette méthode est dérivée de la méthode de mesure de la viscosité de l'excipient Méthocel K 100 M.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique pour l'administration par voie orale, comprenant un principe actif exposé au risque du détournement d'usage ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle comprend des constituants qui, si elle est introduite dans une boisson aqueuse éventuellement alcoolisée, génèrent des moyens visuels au contact de cette dernière.
- 10 2. Composition pharmaceutique pour l'administration par voie orale selon la revendication 1, caractérisée en ce que la libération du principe actif est immédiate.
- 15 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé destiné à l'administration par voie orale, doté de moyens visuels qui se mettent en place après introduction dans une boisson éventuellement alcoolisée,
- 20 25 consistant soit en la flottaison dudit comprimé, soit en la formation de particules insolubles soit en une combinaison de ces deux moyens visuels.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un générateur d'effervescence.
- 30 35 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le générateur d'effervescence est un couple effervescent constitué par :
  - un générateur de dioxyde de carbone choisi parmi un carbonate ou un bicarbonate d'un métal alcalin, d'un alcalino-terreux ou d'un acide aminé tel que le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carbonate de potassium, le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine ou le sesquicarbonate de sodium et,
  - un acide choisi parmi un anhydride d'acide, un acide monocarboxylique, un acide polycarboxylique ou un sel

partiel d'acide polycarboxylique tel que l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide ascorbique, l'acide fumrique, l'acide nicotinique, l'acide acetyl salicylique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'anhydride 5 glutarique, l'anhydride citrique, l'acide maleïque, l'acide malonique, le citrate monosodique ou l'anhydride succinique.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des 10 revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé gélifiable.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le composé gélifiable est un 15 excipient hydrophile choisi parmi les dérivés de cellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et carboxyméthylcellulose ; les gommes végétales et leurs dérivés ; les dérivés de l'acide alginique ; les polyéthylèneglycols et leurs 20 dérivés ; les amidons et leurs dérivés ; les silices et leurs dérivés ; les polyméthacrylates et les copolymères des acides acrylique et méthacrylique.

8. Composition pharmaceutique selon l'un quelconque des 25 revendications 1 à 7 comportant les deux moyens visuels consistant en la flottaison et la formation de particules insolubles après introduction dans une boisson éventuellement alcoolisée, caractérisée en ce qu'elle comprend un excipient lipophile choisi parmi les stéarates, 30 palmitostéarates et bénatates de glycérol ; les huiles végétales hydrogénées et leurs dérivés ; les cires végétales et animales et leurs dérivés ; les huiles de ricin hydrogénées et leurs dérivés et les esters et alcools cétyliques.

35 9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend un colorant.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que le colorant est choisi parmi l'indigotine, le rouge cochenille, le jaune orange S, les oxydes de fer, l'allura red AC, Cucurmine, Riboflavine,
- 5 Tartrazine, Jaune de quinoléine, Azorubine, Amarante, Carmins, Erythrosine, Rouge 2G, Bleu patenté V, Bleu brillant FCF, Chlorophylles, Complexes cuivriques de chlorophylles, Vert S, Caramels, Noir brillant BN, Charbon végétal, Brun FK et HT, Carotènes, Extraits d'Annatto,
- 10 Extraits de Paprika, Lycopène, Lutéine, Canthaxanthine, Rouge de betterave, Anthocyanes, Carbonate de calcium, Dioxide de titane, Aluminium, Argent, Or ou Litholrubine BK.

- 15 11. Composition pharmaceutique selon l'un quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce quelle se présente sous la forme d'un comprimé bicouche doté des moyens visuels combinés constitués par la flottaison et la formation de particules insolubles :
- 20 (1) la première couche comprenant le principe actif ou un de ses sels, associé à au moins un excipient hydrophile ainsi qu'à un générateur d'effervescence,  
(2) la deuxième couche comprenant un générateur d'effervescence et au moins un composé gélifiable.

- 25 12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'excipient hydrophile de la couche active est choisi parmi les dérivés cellulosiques notamment la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et la méthylcellulose.
- 30 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12 caractérisée en ce que le générateur d'effervescence de la première couche est une association de carbonate de calcium et d'acide citrique anhydre.
- 35 14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 11 à 13 caractérisée en ce que le générateur d'effervescence de la deuxième couche est une association

bicarbonate de sodium et acide citrique anhydre.

15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisée en ce que le composé 5 gélifiable est l'association d'un excipient hydrophile et d'un excipient lipophile.
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'excipient hydrophile est tel que 10 défini dans la revendication 7 et l'excipient lipophile est tel que défini dans la revendication 8.
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'excipient hydrophile est 15 l'hydroxypropylméthylcellulose et l'excipient lipophile est le bénenate de glycérol.
18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce que le principe 20 actif appartient à l'une des classes thérapeutiques suivantes : hypnotiques, anxiolytiques ou analgésiques.
19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce que le principe actif est un composé 25 hypnotique.
20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19, caractérisée en ce que le composé hypnotique appartient à la classe des benzodiazépines, des cyclopyrrolones, des 30 pyrazolopyrimidines ou des imidazopyridines.
21. Composition pharmaceutique selon la revendication 20, caractérisée en ce que le composé hypnotique est choisi parmi le triazolam, le loprazolam, le nitrazepam, le 35 lormetazepam, le temazepam, l'estazolam, le flunitrazepam, le brotizolam, le cinolazepam, l'haloxazolam, le doxefazepam, la zopiclone, la (R)-zopiclone, le zaleplon ou le zolpidem ainsi que leurs sels pharmacologiquement acceptables.

22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21, caractérisée en ce que le composé hypnotique est le zolpidem ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 23. Composition pharmaceutique selon la revendication 22, caractérisée en ce que le sel de zolpidem est  
— l'hémitartrate de zolpidem.

10 24. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce que le principe actif est un analgésique.

15 25. Composition pharmaceutique selon la revendication 24, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi : la méthadone, la codéine et ses dérivés, le dextropropoxyphène, le tramadol, la buprénorphine, la pentazocine, la morphine, la phéthidine, la dextromoramide, l'oxycodone, le fentanyl et le tamgésic.

20 26. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce que le principe actif est un anxiolytique.

25 27. Composition pharmaceutique selon la revendication 26, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi : diazepam, medazepam, oxazepam, le lorazepam, les benzodiazépines, le meprobamate, l'hydroxyzine et la buspirone.

30 28. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi : phénérgan, digoxine, digitaline et coumarine.

**REVENDICATIONS MODIFIEES**

[reçues par le Bureau International le 09 Mai 2000 (09.05.00);  
revendications 1-28 remplacées par les nouvelles revendications 1-21 (5 pages)]

1. Composition pharmaceutique pour l'administration  
par voie orale, comprenant un composé hypnotique ou un de  
ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en  
ce qu'elle comprend des constituants qui, si elle est  
introduite dans une boisson aqueuse éventuellement  
alcoolisée, génèrent des moyens visuels au contact de  
cette dernière.

10

2. Composition pharmaceutique pour l'administration  
par voie orale selon la revendication 1, caractérisée en  
ce que la libération du composé hypnotique ou un de ses  
sels pharmaceutiquement acceptables est immédiate.

15

3. Composition pharmaceutique selon la revendication  
1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la  
forme d'un comprimé destiné à l'administration par voie  
orale, doté de moyens visuels qui se mettent en place  
après introduction dans une boisson éventuellement  
alcoolisée, consistant soit en la flottaison dudit  
comprimé, soit en la formation de particules insolubles  
soit en une combinaison de ces deux moyens visuels.

25 4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle  
contient au moins un générateur d'effervescence.

30 5. Composition selon la revendication 4,  
caractérisée en ce que le générateur d'effervescence est  
un couple effervescent constitué par :  
- un générateur de dioxyde de carbone choisi parmi  
un carbonate ou un bicarbonate d'un métal alcalin, d'un

alcalino-terreux ou d'un acide aminé tel que le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carbonate de potassium, le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine ou le sesquicarbonate de sodium et,

5 - un acide choisi parmi un anhydride d'acide, un acide monocarboxylique, un acide polycarboxylique ou un sel partiel d'acide polycarboxylique tel que l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide ascorbique, l'acide 10 fumrique, l'acide nicotinique, l'acide acétylsalicylique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'anhydride glutarique, l'anhydride citrique, l'acide maleique, l'acide malonique, le citrate monosodique ou l'anhydride succinique.

15 6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé gélifiable.

20 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le composé gélifiable est un excipient hydrophile choisi parmi les dérivés de cellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et carboxyméthylcellulose ; 25 les gommes végétales et leurs dérivés ; les dérivés de l'acide alginique ; les polyéthylèneglycols et leurs dérivés ; les amidons et leurs dérivés ; les silices et leurs dérivés ; les polyméthacrylates et les copolymères des acides acrylique et méthacrylique.

30 8. Composition pharmaceutique selon l'un quelconque des revendications 1 à 7 comportant les deux moyens visuels consistant en la flottaison et la formation de

particules insolubles après introduction dans une boisson éventuellement alcoolisée, caractérisée en ce qu'elle comprend un excipient lipophile choisi parmi les stéarates, palmitostéarates et bénatates de glycérol ;  
5 les huiles végétales hydrogénées et leurs dérivés ; les cires végétales et animales et leurs dérivés ; les huiles de ricin hydrogénées et leurs dérivés et les esters et alcools cétyliques.

10 9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend un colorant.

10. Composition pharmaceutique selon la  
15 revendication 9, caractérisée en ce que le colorant est choisi parmi l'indigotine, le rouge cochenille, le jaune orange S, les oxydes de fer, l'allura red AC, Cucurmine, Riboflavine, Tartrazine, Jaune de quinoléine, Azorubine, Amarante, Carmins, Erythrosine, Rouge 2G, Bleu patenté V,  
20 Bleu brillant FCF, Chlorophylles, Complexes cuivriques de chlorophylles, Vert S, Caramels, Noir brillant BN, Charbon végétal, Brun FK et HT, Carotènes, Extraits d'Annatto, Extraits de Paprika, Lycopène, Lutéine, Canthaxanthine, Rouge de betterave, Anthocyanes,  
25 Carbonate de calcium, Dioxyde de titane, Aluminium, Argent, Or ou Litholrubine BK.

11. Composition pharmaceutique selon l'un quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce quelle  
30 se présente sous la forme d'un comprimé bicouche doté des moyens visuels combinés constitués par la flottaison et la formation de particules insolubles :

(1) la première couche comprenant le composé hypnotique ou un de ses sels, associé à au moins un excipient hydrophile ainsi qu'à un générateur d'effervescence,

5 (2) la deuxième couche comprenant un générateur d'effervescence et au moins un composé gélifiable.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'excipient hydrophile de la couche active est choisi parmi les dérivés cellulosaques notamment la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et la méthylcellulose.

15 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12 caractérisée en ce que le générateur d'effervescence de la première couche est une association de carbonate de calcium et d'acide citrique anhydre.

20 14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 11 à 13 caractérisée en ce que le générateur d'effervescence de la deuxième couche est une association bicarbonate de sodium et acide citrique anhydre.

25 15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisée en ce que le composé gélifiable est l'association d'un excipient hydrophile et d'un excipient lipophile.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'excipient

l'excipient lipophile est tel que défini dans la revendication 8.

17. Composition pharmaceutique selon la  
5 revendication 16, caractérisée en ce que l'excipient hydrophile est l'hydroxypropylméthylcellulose et l'excipient lipophile est le bénate de glycérol.

18. Composition pharmaceutique selon l'une  
10 quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce que le composé hypnotique appartient à la classe des benzodiazépines, des cyclopyrrolones, des pyrazolopyrimidines ou des imidazopyridines.

15 19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce que le composé hypnotique est choisi parmi le triazolam, le loprazolam, le nitrazepam, le lormetazepam, le temazepam, l'estazolam, le flunitrazepam, le brotizolam, le 20 cinolazepam, l'haloxazolam, le doxefazepam, la zopiclone, la (R)-zopiclone, le zaleplon ou le zolpidem ainsi que leurs sels pharmacologiquement acceptables.

20. Composition pharmaceutique selon la  
25 revendication 19, caractérisée en ce que le composé hypnotique est le zolpidem ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

21. Composition pharmaceutique selon la  
30 revendication 20, caractérisée en ce que le sel de zolpidem est l'hémitartrate de zolpidem.